

THESIS

MUNICH

1965

Transaminasebestimmung bei kongenitalen und erworbenen Herzvitien durch ein kolorimetrisches Verfahren

Margrit Förster



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Transaminasebestimmung bei kongenitalen und erworbenen Herzvitien durch ein kolorimetrisches Verfahren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Margrit Förster
aus Köln

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof., Dr. P. EYMER
Mitberichterstatter:	Prof., Dr., Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Prof., Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 12.1.1965

MEINEM VATER
ZUM 70.GEBURTSTAG
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

INHALTSANGABE

A. DIE TRANSAMINASEN

1. Chemische Struktur und Wirkung
2. Vorkommen im menschlichen Organismus und Elimination
3. Höhe der Normalwerte von SGOT und SGPT

B. DIE ANGEWANDTE METHODE

1. Die Entwicklung des kolorimetrischen Verfahrens
2. Die Arbeitsweise
3. Überlegungen und eigene Versuche zur Erlangung einer exakten Relation: Transaminase-Einheiten im UV-Test/T.E. im Farb-Test
4. Die Ermittlung der Fehlerbreite des kolorimetrischen Tests
5. Gegenüberstellung UV-Test - Farb-Test

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Darstellung der Krankheitsbilder
2. Hämodynamische Rückwirkung der Herzerkrankungen auf die Leber
 - a) Lebertastbefunde
 - b) Bilirubinwerte
 - c) Refraktometerwerte
 - d) Elektrophorese
3. Die Ergebnisse der Transaminasebestimmungen

D. DISKUSSION

1. Der anatomisch-pathologische Befund bei Stauungslebern
2. Ursachen für das im Wesentlichen normale Verhalten der Transaminasen
3. Erklärung für Krankheitsfälle mit erhöhtem Transaminasespiegel

4. Verhalten des Quotienten bei chronischem Leberschaden, bzw. das Verhalten von SGOT/SGPT zueinander
5. Bedeutet das Verhalten von SGOT und SGPT bei Stauungslebern eine diagnostische Hilfe?

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATUR

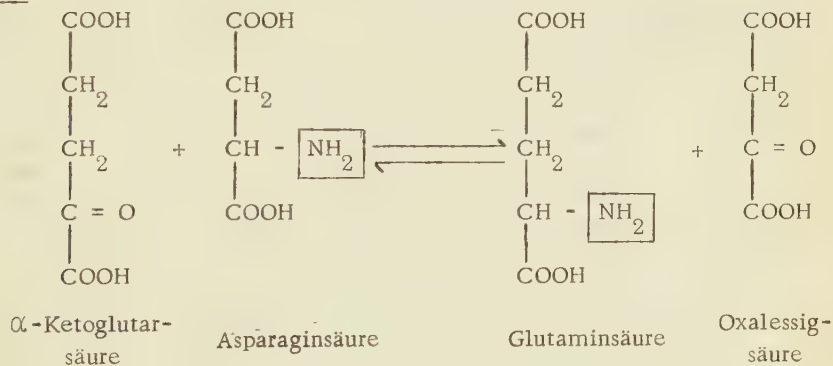
A. DIE TRANSAMINASEN

1. CHEMISCHE STRUKTUR UND WIRKUNG

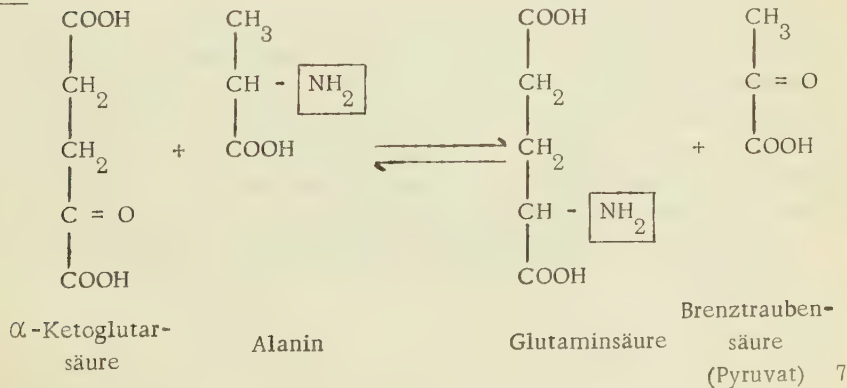
Die Transaminasen, auch Aminopherasen genannt, wurden 1927 von Needham entdeckt und 1937 von Braunstein und Kritzmann näher charakterisiert. Sie spielen ihre Rolle im Eiweissstoffwechsel und zwar übertragen sie die Amino-
gruppe $=\text{NH}_2$ - von Aminosäuren auf Ketosäuren. Von allen Transaminasen ist
man bis jetzt über die Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT) und
die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) am besten orientiert.

Ihr Wirkungsmechanismus ist folgender:

SGOT



SGPT



Obwohl man sich im Allgemeinen über die Spezifität der Transaminasen noch nicht im Klaren ist, weiss man, dass die Spezifität der SGOT recht streng ist. Es kann zwar die Oxalessigsäure durch Mesoxalsäure ersetzt werden, nicht aber die L-Glutaminsäure durch eine andere Aminosäure.

Dass bei den enzymatischen Transaminasen keine intermediäre Bildung von Ammoniak mitspielt, konnte durch Versuche bewiesen werden, bei denen man die Aminogruppen der Substrate mit ^{15}N markiert hat (4).

Es handelt sich bei der SGOT und SGPT, wie man annimmt, um zwei recht grosse Moleküle, weshalb einige Autoren der Meinung sind, dass zu ihrem Übertritt in die Blutbahn eine grobe Zellschädigung die Voraussetzung sein müsse (6). Pyridoxalphosphat ist das Co-Enzym der Transaminasen; den Eiweissanteil kennt man in seiner chemischen Zusammensetzung noch nicht.

2. VORKOMMEN IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS UND ELIMINATION

Die beiden Transaminasen SGOT und SGPT sind im Körper in sehr verschiedener Verteilung vorhanden. Wir kennen von Wroblewski und La Due folgende Verteilungstabelle, die von Abderhalden bestätigt worden ist (7):

Units/mg wet tissue	Enzym-Konzentration d.	
	SGOT	SGPT
Herzmuskel	156.000	7.100
Leber	142.000	44.000
Skelettmuskel	99.000	4.800
Nieren	91.000	19.000
Pankreas	28.000	2.000
Milz	14.000	1.200
Lunge	10.000	700
Plasma	20	16

Hieraus ist ersichtlich, dass beim Menschen die GOT-Konzentration sowohl im Herzmuskel als auch in der Leber über der GPT-Konzentration liegt. Das Verhältnis GOT/GPT ist in der Leber des Menschen mit 3 : 1 wesentlich kleiner als im Herzmuskel mit 22 : 1. Auffallend und nicht ohne weiteres verständlich ist jedoch, dass der Anstieg der beiden Transaminasen im Serum bei z.B. der Hepatitis nicht proportional dem entsprechenden Fermentgehalt in der Leber erfolgt, sondern dass die GPT stärker ansteigt.

Die Transaminaseaktivität ist im Plasma und Serum gleich gross; im hä-

molytischen Blut beträgt sie das 10fache, da die Erythrocyten und Leukocyten auch Transaminasen enthalten. Für die Versuche konnten wir deshalb nur hämolysefreies Blut verwenden. Auf Grund der Untersuchungen von Hübl und Wewalka (8) wissen wir, dass die Transaminasen im Zellkern und den Mitochondrien fixiert sind.

Die Eliminierung der Enzyme erfolgt vermutlich vorzugsweise durch die Galle. Auffallend ist nur, dass bei Verschlussikterus die Fermentaktivität normal oder nur mässig erhöht gefunden wird. Es ist bereits gelungen, die beiden Transaminasen im Urin nachzuweisen, und, da ihr Molekulargewicht 60.000 beträgt, ist eine glomeruläre Filtration durchaus denkbar. Es steht aber die renale Fermentausscheidung hinter der über die Galle und den Darm zurück (1).

3) HÖHE DER NORMALWERTE VON SGOT UND SGPT

Über die Normalwerte der Serumaktivität von SGOT und SGPT beim Gesunden fanden wir in der Literatur sehr verschiedene Angaben.

			Durchschn.		Durchschn.
1. Abderhalden	(7)	5-40 E	22	5-30 E	16
2. Weissmann	(9)	12-41 E	21,1	3-30 E	12,8
3. Reitman u. Frankel	(10)	8-40 E	-	5-30 E	-
4. Linde	(11)	6-35 E	-	8-37 E	-
5. Laudahn	(5)	5-18 E	11	3- 8 E	5,5
6. Wroblewski	(12)	10-40 E	-	5-35 E	-

Alle diese Werte sind mit dem von uns nicht angewandten UV-Test bestimmt, der von Karmen ausgearbeitet wurde.

Laudahn hat einige Zweifel, ob die starke Streuung, die in der Literatur für die Normalwerte zu finden ist (GOT: 4-44 E und GPT: 5-35 E nach Wroblewski) auch für deutsche Verhältnisse Gültigkeit hat; denn nach seiner Meinung sind geographisch unterschiedliche "Normalwerte" bei mehreren klinisch chemischen Grundbestimmungen bekannt (5). Schenkt man dieser Ansicht Glauben, so wird verständlich, dass auch Rainer (Wien 1958) (30) für die SGOT Durchschnittswerte von nur 12,56 E fand und Hübl u. Wewalka (8) ebenfalls nur einen Durchschnittswert von 17 E (GOT) bestimmen konnten.

Unsere eigenen Werte der Transaminaseaktivität im Serum von Gesunden, die mit dem 1960 von den Böhringer-Werken herausgegebenen Farb-Test bestimmt wurden, liegen ebenfalls unter den von Wroblewski gefundenen Grössen. Wir

haben das Serum von 16 Personen untersucht und kamen zu folgenden Ergebnissen, die sich am besten in 2 Kurven veranschaulichen lassen. Hierbei ist noch zu sagen, dass nach Rainer (Wien 1958) (30) der Serumtransaminasespiegel beim Gesunden annähernd konstant ist und weitgehend unabhängig von Tageszeit, Nahrungsaufnahme, Alter und Geschlecht (28).

Häufigkeit

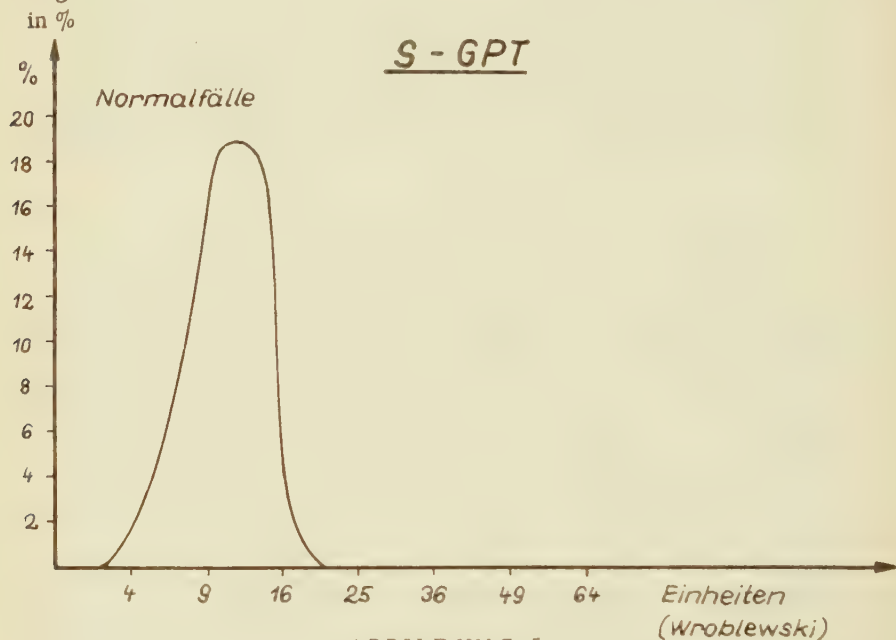
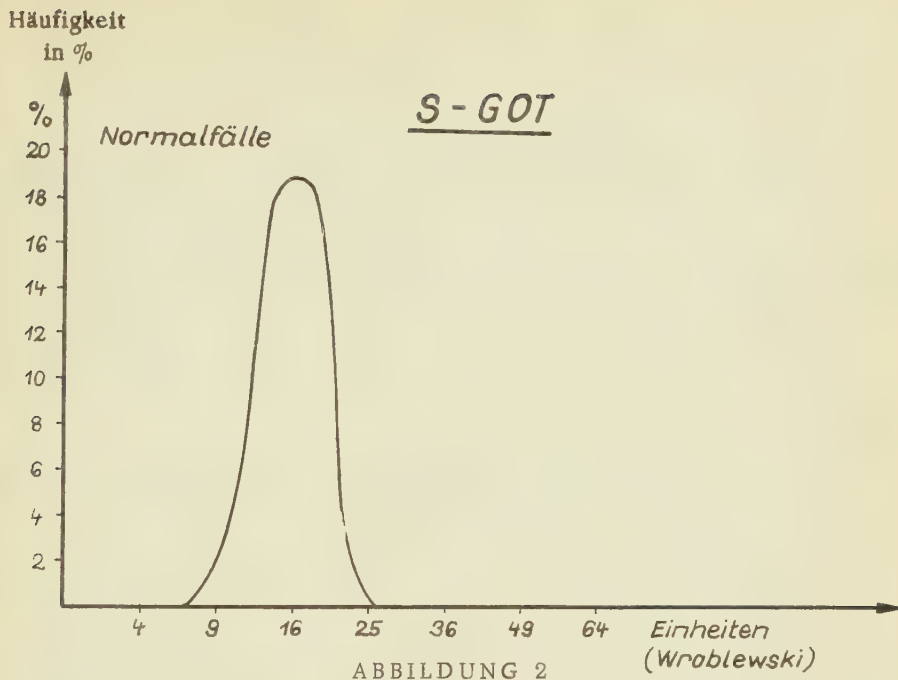


ABBILDUNG 1

Häufigkeitsverteilung der SGPT bei 16 Gesunden

Dabei liegen unsere Maxima für die SGOT zwischen 14 und 19 Einheiten, für die SGPT zwischen 9 und 14 Einheiten. Der Quotient $\frac{SGOT}{SGPT}$, der nach Abderhalden (7) normalerweise 1,33 beträgt, jedenfalls nicht unter 1 liegen sollte, war bei unseren Untersuchungen durchschnittlich auf 1,59 erhöht. Auf die Beurteilung des Quotienten werden wir noch zu sprechen kommen.



Häufigkeitsverteilung der SGOT bei 16 Gesunden

Dabei liegen die Durchschnittswerte der eigenen Messungen für die SGOT bei 16,45 E., für die SGPT bei 10,7 E. Als physiologische Höchstwerte haben wir die Angaben der Firma Böhringer genommen, da unsere beiden schmalen Glockenkurven sicher noch nicht den Bereich des Pathologischen berühren. Als obere Grenze der Norm wird bei Böhringer für die SGOT: 40 Einheiten und für die SGPT: 35 Einheiten gewertet (20).

B. DIE ANGEWANDTE METHODE

1. DIE ENTWICKLUNG DES KOLORIMETRISCHEN VERFAHRENS

Karmen hatte in den Jahren vor 1955 mit Wroblewski und La Due die Transaminasen papier-chromatographisch bestimmt. Der allergrösste Teil der in der Literatur beschriebenen Transaminasebestimmungen beruht jedoch auf der spektrophotometrischen Methode, die 1955 von Karmen entwickelt wurde, wie uns Daly und Jordan berichten (13). Wroblewski und La Due griffen Karmens spektrophotometrische Methode auf und setzten die Temperatur der Inkubation höher hinauf. Auf die von ihnen festgelegten "Wroblewski-Einheiten" beziehen sich nunmehr auch die Einheiten des kolorimetrischen Tests nach Reitman-Frankel von 1957 (10).

Eine Einheit im UV-Test (= spektrophotometrischer oder enzymatischer Test) ist nach Wroblewski (14) die Transaminasemenge in 1 ml Serum, die bei 23°C im 3 ml-Ansatz die DPNH-Extinktion bei 340 m μ in 1 Minute um 0,001 ändert. DPNH = Diphosphorpyridinnucleotid (reduziert)

Tonhazy, White u. Umbreit haben erstmalig 1950 (15) ein kolorimetrisches Verfahren beschrieben, das von Reitman u. Frankel 1957 aufgegriffen und vereinfacht worden ist. Für unsere Bestimmung der Transaminasen erhielten wir die Aufgabe, dieses kolorimetrische Verfahren zu benutzen, das bisher an dieser Klinik noch nicht angewandt worden war. In Anlehnung an diese Methode haben die Firmen Schweizerhall/Basel und 1960 auch Böhringer/Mannheim fertige Packungen mit den Testkombinationen zur Bestimmung von SGOT und SGPT herausgebracht. Wir haben uns für unsere Versuche der Präparate der Firma Böhringer bedient.

2. DIE ARBEITSWEISE

Die Bestimmung von SGOT und SGPT erfolgte im Einzelnen wie folgt:

1 ml einer gepufferten Asparaginsäure- α -Ketoglutar säure-Lösung (SGOT) bzw. 1 ml einer gepufferten Alanin- α -Ketoglutar säure-Lösung (SGPT) werden mit 0,2 ml Serum versetzt und 60 Minuten (SGOT) bzw. 30 Minuten (SGPT) inkubiert. Die genannten Enzyme katalysieren die oben beschriebenen Gleichgewichtsreaktionen, wobei jeweils die 2 neuen Säuren Oxalessigsäure bzw. Brenztraubensäure entstehen. Nach erfolgter Inkubation im Wasserbad bei 37°C wird 1 ml Chromogen (salzsaures 2,4-Dinitrophenylhydrazin) hinzugefügt, wobei sich

nach weiteren 20 Minuten aus den Ketosäuren Hydrazone gebildet haben. Diese entwickeln im alkalischen Milieu, d.h. unter Zugabe von 10 ml NaOH einen rötlichen Farbkomplex. Seine Extinktion wird nach 5 Min. gegen einen Leerwert gemessen bei Verwendung von 10 mm-Küvetten und bei einer Wellenlänge von 546 m μ eines Eppendorf Photometers. Die Farbtintensität der Hydrazone ist also proportional der Menge des in der Zeiteinheit gebildeten Oxalazetats bzw. Pyruvats, folglich ein Mass für die Transaminaseaktivität. Wie Neumayr u. H. Pietschmann (16) beschrieben, ist nach Cabaud, Leeper und Wroblewski eine Einheit im Farb-Test definiert als die Aktivität von 1 ml Serum, das unter Testbedingungen dieselbe Farbtintensität wie 1 γ BTS-Na (Brenztraubensäure-Na) entwickelt.

3. ÜBERLEGUNGEN UND EIGENE VERSUCHE ZUR ERLANGUNG EINER EXAKTEN RELATION TRANSAMINASE-EINHEITEN IM UV-TEST : T.E. IM FARB-TEST

Um die Ergebnisse in der Literatur, die wie oben beschrieben, vorwiegend mit dem UV-Test gewonnen worden sind, besser mit den eigenen vergleichen zu können, haben wir versucht, eine rechnerische Beziehung zwischen den beiden Methoden herzustellen, ohne dass wir zu einem zufriedenstellenden Ergebnis kamen. Daly und Jordan (13) bestätigen uns die Schwierigkeit des Versuchs, kolorimetrische Ergebnisse in spektrophotometrischen Einheiten auszudrücken. Er schreibt zu diesem Problem: "Wroblewski has pointed out that the spectrophotometric techniques measure a different aspect of transaminase activity than do the colorimetric techniques and the results obtained by the two procedures are not entirely comparable" (13).

Wir bedienten uns daher der von Böhringer herausgegebenen Wertetabelle, die eine Umrechnungskurve darstellt, auf deren Abszisse die Transaminase-Einheiten (enzymatisch bestimmt mit dem UV-Test) und auf deren Ordinate der Farbwert (Extinktion gemessen mit dem Photometer Eppendorf bei 546 m μ) eingetragen sind. Diese Kurve hat sowohl für die SGOT als auch die SGPT die Form einer Parabel, deren erster Abschnitt für die GOT bis zu 40 Einheiten den Verlauf einer Geraden hat.

Nachdem wir 24 Patientenserum untersucht hatten, stellten wir fest, dass unser Quotient SGOT/SGPT mit durchschnittlich 3,03 ausserordentlich hoch lag. Dieser Befund bedeutet praktisch sehr hohe SGOT-Werte oder auffallend niedrige SGPT-Werte.

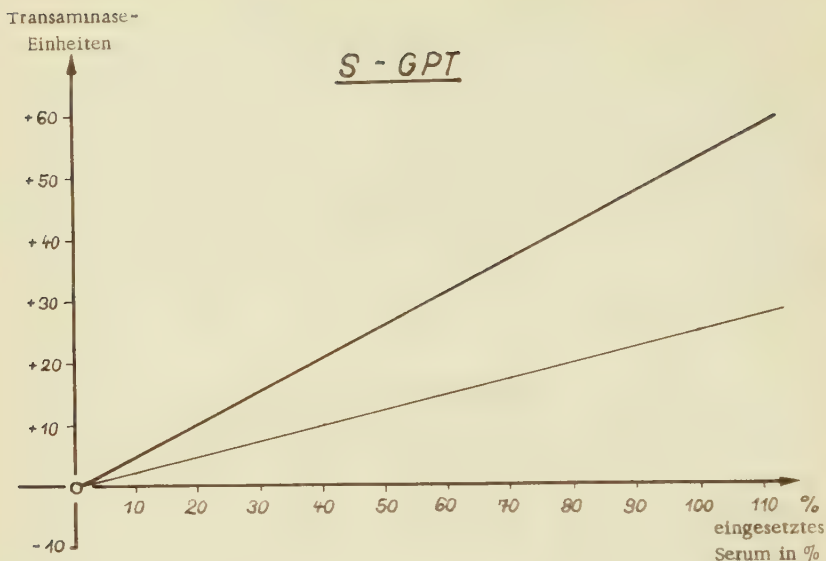


ABBILDUNG 3

Beziehung der Transaminase-Einheiten,
 bestimmt mit dem UV-Test (—) und dem Farb-Test (—)
 zu steigender Serummenge
 100 % eingesetztes Serum entsprechen im UV-Test 1,0 ml,
 im Farb-Test 0,2 ml Serum

Wir mussten folglich eine Ungenauigkeit in der Umrechnungskurve der Firma Böhringer oder beim eigenen Experimentieren vermuten.

Da wir genau nach Vorschrift unsere Versuche ausgeführt hatten, nahmen wir das Erstere an und stellten, um die Umrechnungskurve zu überprüfen, folgenden Versuch her: Sowohl mit dem UV-Test als auch mit dem Farb-Test wurde die SGPT eines Ochsenblutes gemessen, dessen Serum in steigenden Konzentrationen verwendet wurde. Wir können aus umstehender Zeichnung ersehen, dass sich bei allen Verdünnungen mit dem UV-Test ungefähr das Doppelte an Transaminase-Einheiten bestimmen liess. Mit dieser Feststellung vermuteten wir gleichzeitig, dass die ganze Umrechnungstabelle der Firma Böhringer für die sGPT zu niedrig liegen müsse.

Wir beschlossen daraufhin, uns eigene neue Umrechnungskurven herzustellen.

Zu diesem Zweck wurde eine Mäuseleber in K_2HPO_4 im Eisbad homogenisiert und 1 Std. lang zentrifugiert. Den gewonnenen Extrakt konnten wir in gleicher Weise wie Blutserum zu den vergleichenden Versuchen gebrauchen. Um Werte zu erhalten, die in dem Messbereich von 0-100 Einheiten liegen, mussten wir den Extrakt bis auf das 50-fache verdünnen, da eine hohe Enzymaktivität der homogenisierten Leber zu erwarten war.

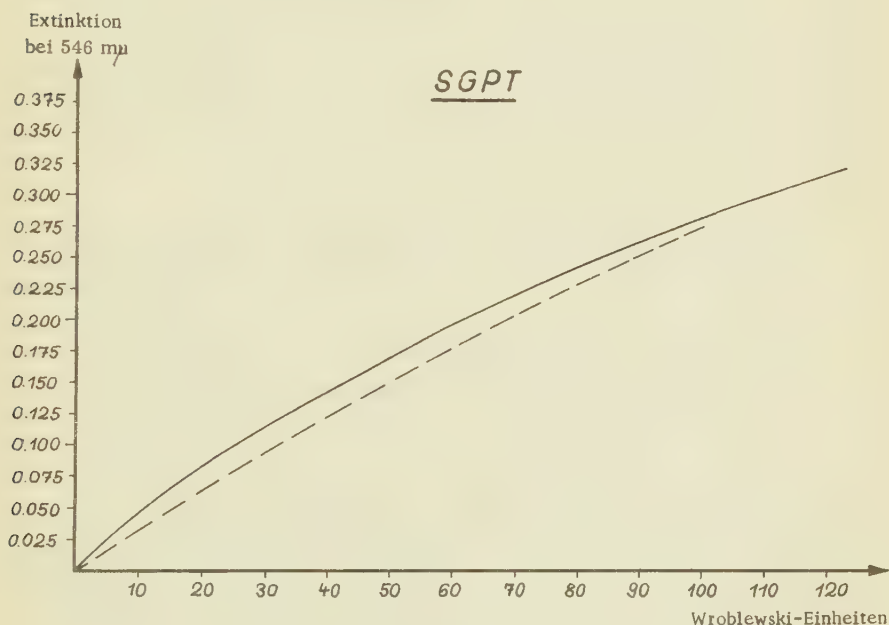


ABBILDUNG 4

Darstellung der Umrechnungskurve
der Firma Böhlinger (—)
und der von uns hergestellten (---) für die SGPT

Mit dem UV-Test haben wir nunmehr die Zahl der Wroblewski-Einheiten ermittelt und anschliessend mit dem Farb-Test die entsprechende Extinktion des Extraktes, wobei wir die jeweils neu eingesetzte Menge in steigender Konzentration verwandten.

In Abbildung 4 und 5 haben wir gleichzeitig die so gewonnenen eigenen Kurven, nach denen wir alle in dieser Arbeit aufgeführten Patienten- und Normalseren abgelesen haben, und die der Firma Böhlinger dargestellt.

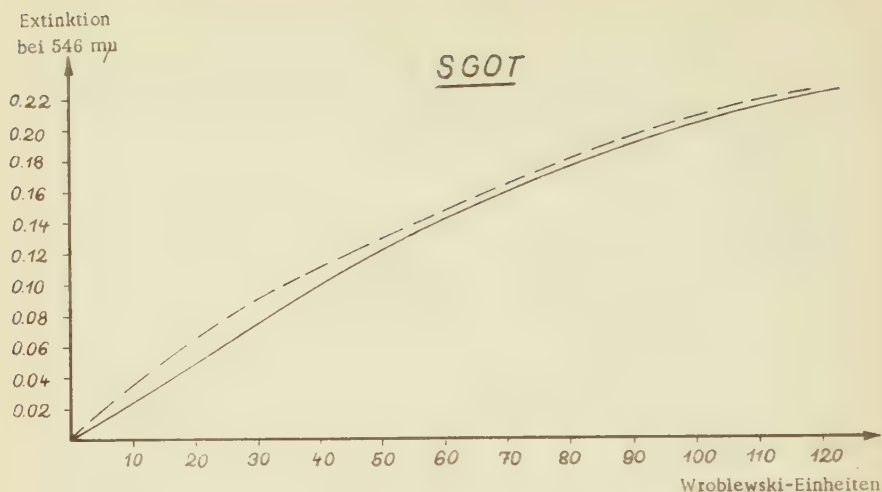


ABBILDUNG 5

Darstellung der Umrechnungskurve
der Firma Böhringer (—)
und der von uns hergestellten (---) für die SGOT

Wir sehen aus ihnen, dass nach unseren Messungen der jeweiligen Extinktion für die SGPT eine höhere und für die SGOT eine niedrigere Zahl von Einheiten entspricht, wenn wir unsere Kurve mit der der Firma Böhringer vergleichen. Die Differenz der Werte beträgt sowohl für die GPT wie für die GOT in dem Messbereich, in dem unsere Ergebnisse liegen, ca. 4,5-6,0 Einheiten.

4. DIE ERMITTLUNG DER FEHLERBREITE DES KOLORIMETRISCHEN TESTS

Da uns bei der Untersuchung der einzelnen Patientenserum, die wir, falls genügend Serum zur Verfügung stand, doppelt ausführten, eine ziemliche Differenz der beiden Messungen auffiel, stellten wir die Fehlerbreite des kolorimetrischen Tests fest. Zu diesem Zweck ermittelten wir zuerst die einzelnen Mittelwerte von 18 zweifach gemessenen Transaminasespiegeln, sowohl der GOT wie der GPT, und errechneten darauf nach der Formel

$$S = \pm \sqrt{\frac{\sum a}{n - 1}}$$

die Standardabweichung der einzelnen Mittelwerte. Den gefundenen Wert drücken wir nunmehr in Prozent zu den einzelnen Mittelwerten aus und erhielten für die SGOT eine Fehlerbreite von $\pm 9,75 \%$, für die SGPT eine solche von $\pm 15,63 \%$. Um eine Kontrolle über die Richtigkeit der eigenen Untersuchungen zu haben, baten wir die Firma Böhringer, uns die von ihnen ermittelten Fehlerbreiten mitzuteilen. Nach Angabe von Böhringer beträgt der Wert für SGOT und SGPT ca. $\pm 15 \%$. Demgegenüber beträgt die Fehlerbreite des UV-Tests nur weniger als $\pm 5 \%$. Wir haben uns bei der Auswertung der untersuchten 60 Patienten- und 16 Normalseren jeweils der gewonnenen Mittelwerte bedient.

5. GEGENÜBERSTELLUNG UV-TEST - FARB-TEST

Abschliessend möchten wir anhand einiger Punkte die Vor- und Nachteile der beiden Testmethoden noch einmal vergleichen und zusammenfassen.

1. Der UV-Test ist kostspieliger als der Farb-Test, was sich besonders bei den zahlreichen Untersuchungen des klinischen Routinebetriebes nachteilig bemerkbar macht.
2. Da es sich bei dem UV-Test um einen enzymatischen Test handelt, sind die Reagenzien wie DPN-H und MDH (zur Bestimmung der GOT) bzw. LDH (zur Bestimmung der GPT) besonders empfindlich gegen Laboratoriumsdämpfe und Temperaturschwankungen. Die Haltbarkeit der Reagenzien, die zum Farb-Test Verwendung finden, ist folglich grösser und kann bei Aufbewahrung im Eisbad oder Kühlschrank bis zu 3 Monaten andauern.
3. In der folgenden Darstellung haben wir das Verhalten der SGPT bei steigender Serummenge zeichnerisch abgebildet, sowohl im UV-Test als auch im Farb-Test. Wie wir aus der Zeichnung entnehmen können, verhält sich der UV-Test linear, während der Farb-Test den Verlauf einer Parabel nimmt. Das bedeutet für die Praxis, dass wir bei Verdünnungen, die wir unter Verwendung des Farb-Tests bei mehr als 150 Einheiten (GOT oder GPT) vornehmen müssen, ungenaue Werte erhalten. Sie werden in jedem Fall zu hoch liegen. Dagegen können wir mit dem UV-Test bedenkenlos Verdünnungen vornehmen.

Serumeinsatz
in % der Norm

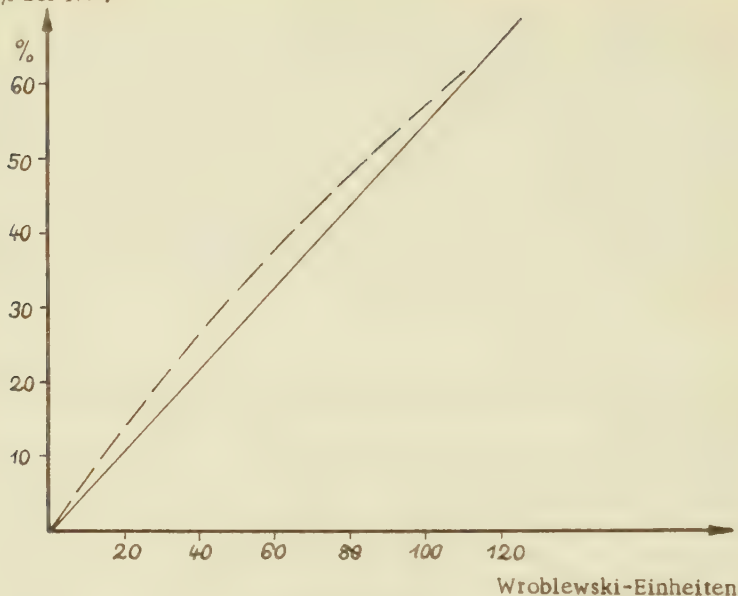


ABBILDUNG 6

Verhalten der SGPT bei steigender Serummenge,
gemessen mit dem UV-Test (—) und dem Farb-Test (---)

4. Einen grossen Vorteil bietet ohne Zweifel der Farb-Test gegenüber dem UV-Test mit der Möglichkeit, mehrere Versuche gleichzeitig ablaufen zu lassen. Während der UV-Test für die Bestimmung der GOT u. GPT jeweils ca. 25 Minuten in Anspruch nimmt, erlaubt der Farb-Test, in 2 Stunden bei entsprechender Geschicklichkeit ungefähr 6 Versuchsreihen der SGOT und SGPT zugleich durchzuführen. Diese serienmässige Transaminasebestimmung bedeutet eine grosse Erleichterung im klinischen Routinebetrieb.
5. über die Fehlerbreite, die beim Farb-Test das Dreifache (SGPT) bzw. das Doppelte (SGOT) derselben des UV-Test beträgt, haben wir oben bereits berichtet. Sie gibt aber den Ausschlag, für wissenschaftliche Arbeiten dem UV-Test den Vorzug zu geben.

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. DARSTELLUNG DER KRANKHEITSBILDER

Die 60 Patienten, bei denen wir die Bestimmung der SGOT und SGPT durchgeführt haben, gliedern sich folgendermassen auf:

50 = 83,3 % mit Herzklappenfehler

10 = 16,7 % mit internistischen Erkrankungen, die sich allgemein an Herz, Kreislauf und Leber manifestierten und in 50 % von einer Lebervergrösserung begleitet waren. Bei den 50 Herzkranken handelte es sich in 29 Fällen (= 58,0 %) um erworbene Vitien, bei den übrigen 21 Patienten (= 42,0 %) um angeborene Herzfehler.

Die meisten der 29 Patienten mit erworbenem Vitium hatten ein Alter zwischen 20 und 40 Jahren und waren in ihrer Kindheit an einer Streptokokkeninfektion erkrankt. Diese wahrscheinliche Ursache des späteren Vitiums überwiegt in 21 (= 72,4 %) der unten beschriebenen Fälle. So finden wir bei den Erkrankungen in der Kindheit oder später folgende Verteilung, soweit uns anamnestisch Angaben zur Verfügung gestanden haben:

Bei 10 Pat. (34,9 %)	Rheumatismus
" 4 Pat. (13,8 %)	Rheumatismus + Tonsillitis
" 1 Pat. (3,4 %)	Rheumatismus + Scharlach
" 4 Pat. (13,8 %)	rezidiv. Tonsillitiden
" 1 Pat. (3,4 %)	Scharlach
" 1 Pat. (3,4 %)	Scharlach + Tonsillitis
" 2 Pat. (6,9 %)	Grippe
" 1 Pat. (3,4 %)	Lues
" 1 Pat. (3,4 %)	Poliomyelitis
" 1 Pat. (3,4 %)	Typhus
" 3 Pat. (10,3 %)	Keine Angaben
29 Pat. (100,1 %)	

Wie wir aus der obigen Tabelle entnehmen können, ist also bei 15 Patienten (= 51,7 %) eine rheumatische Genese für das spätere Vitium anzunehmen. Dabei liess sich feststellen, dass sich die beschriebenen Erkrankungen vorwiegend an der Mitralklappe auswirkten. Es ergaben sich folgende Diagnosen:

8 Pat. (27,6 %)	Zustand nach Mitralklappensprengung
5 Pat. (17,2 %)	Restenosierung d. Mitrals incl. Reststenose nach Klappensprengung
4 Pat. (13,8 %)	reine Mitralsstenose
3 Pat. (10,3 %)	reine Mitralsinsuffizienz
1 Pat. (3,4 %)	kombiniertes Mitralsvitium
1 Pat. (3,4 %)	komb. Mitralsvitium + Tricuspidalstenose
1 Pat. (3,4 %)	Zustand nach Mitralsprengung + Tricuspidalstenose
2 Pat. (6,9 %)	Mitrals- + Tricuspidalsinsuffizienz
2 Pat. (6,9 %)	mässige Aortenstenose
2 Pat. (6,9 %)	Aortensinsuffizienz
29 Pat. (99,8 %)	

Es lässt sich ersehen, dass ein isolierter Befall der Mitrals in 71,4 % (= 21) der Fälle stattgefunden hat, die Tricuspidals in 13,8 % (= 4) zusätzlich und die Aorta ebenfalls in 13,8 % betroffen wurden. Eine ähnliche Feststellung machte H. Hamperl (17) wenn er schreibt: "Am häufigsten von Endocarditis befallen ist die Mitrals (etwa 2/3 aller Fälle), dann folgen in weitem Abstand die Aortenklappen, darauf die Tricuspidals, zuletzt die Pulmonalklappen." Die pathologischen Veränderungen an der Tricuspidals erklärt Hamperl (18) als Zeichen mechanischer Mehrbelastung und damit eines Locus minoris resistentiae bei schon bestehendem Mitralklappenfehler, der einen erhöhten Druck im kleinen Kreislauf zur Folge hat.

Bei 19 von diesen 29 Patienten können wir aus der Anamnese mit Sicherheit entnehmen, dass der Klappenfehler schon länger als 2 Jahre bestand und zu einer allgemeinen Leistungsminderung geführt hat. Bei 15, also ungefähr der Hälfte der Fälle, ist eine Neigung zu Bronchitiden nachgewiesen.

Das Alter der 21 Kranken mit angeborenem Vitium liegt im Ganzen niedriger und die Leistungskraft ist nur in wenigen Fällen eingeschränkt. Wir fanden folgende Herzfehler vor:

Bei 5 Pat. (23,8 %)	reine Pulmonalstenose
" 1 Pat. (4,8 %)	operierte Pulmonalstenose
" 1 Pat. (4,8 %)	Pulmonalstenose + ger. Vorhofseptumdefekt
" 4 Pat. (19,0 %)	isolierter Vorhofseptumdefekt
" 3 Pat. (14,3 %)	Ventrikelseptumdefekt
" 1 Pat. (4,8 %)	Ventrikelseptumdef. + Aortensinsuffizienz
" 2 Pat. (9,5 %)	operierter Fallot (Brock)
" 1 Pat. (4,8 %)	Eisenmenger

bei	1 Pat. (4,8 %)	schwere Mitralstenose
"	1 Pat. (4,8 %)	Aortenisthmusstenose
"	1 Pat. (4,8 %)	Aortenisthmussten. + -insuffizienz
	21 Pat. (100,2 %)	

Wie wir aus obiger Tabelle ersehen, ist die Pulmonalklappe bei den angeborenen Vitien bevorzugt betroffen. Diese Feststellung entspricht der Behauptung von O. Lubarsch (19), dass die Pulmonalstenose der häufigste angeborene Herzfehler sei. Weitaus die meisten der oben vorgestellten 50 Herzpatienten kamen in unsere Klinik, um sich entweder einer Herzkatheterisation, einer erstmaligen oder zweiten Herzoperation oder einer internistischen Nachbehandlung im Anschluss an die Operation zu unterziehen.

Bei den restlichen 10 internistischen Fällen handelt es sich um folgende Krankheitsbilder:

Bei	4 Pat.	Hyperthyreose-toxikose
"	1 Pat.	Claudicatio intermittens b. Arteriosklerose
"	1 Pat.	Essentielle Hypertonie + Lungenemphysem
"	1 Pat.	stenocard. Beschwerden b. vegetat. Übererregbarkeit
"	1 Pat.	Pericarditis
"	1 Pat.	Hepatitis, 4 Wochen alt

Auch diese Patienten wurden auf der Herzstation aufgenommen, da sich ihre Erkrankungen bis auf die Hepatitis vornehmlich in starken Beschwerden am Herzen und der Lunge äusserten und mit einer Rückwirkung auf die Leber zu rechnen war.

2. HÄMODYNAMISCHE RÜCKWIRKUNG DER HERZERKRANKUNGEN AUF DIE LEBER

a) Lebertastbefunde

Wir fanden die Leber

bei den erworbenen Vitien in	82,7 %,
bei den angeborenen Vitien in	85,7 % tastbar.

Im Einzelnen lautete der Tastbefund wie folgt:

In	8 Fällen (16,0 %)	Leber nicht palpabel
"	24 Fällen (48,0 %)	Leber am Rippenbogen
"	8 Fällen (16,0 %)	Leber 1-2 Qufg. unter d. Rpbg.

in	6 Fällen (12,0 %)	Leber 3-4 Qufg. unter d. Rpbg.
"	4 Fällen (8,0 %)	Leber über 4 Qufg. unter d. Rpbg.
	50 Fällen (100,0 %)	

Nach Spellberg (21) führen an erster Stelle die Tricuspidalstenose, an zweiter Stelle die Tricuspidalinsuffizienz und an dritter Stelle die Mitralkstenose zu einer Stauungsleber. Diese Tatsache wird wegen der Vielzahl der Diagnosen bei unseren Patienten nicht in der Masse deutlich. Allerdings fallen von den 10 Patienten, bei denen die Leber über 3 Qufg. vergrößert tastbar war, 9 auf solche mit Mitralkvitium. Von diesen bestand in 2 Fällen Tricuspidaleteiligung. Leider lässt sich aus dem Tastbefund kein Rückschluss auf den pathologisch-anatomischen Befund der Leber ziehen. Wir können also nichts darüber erfahren, ob es sich um das Stadium der Anschoppung, eine atrophische Stauungsleber, eine zyanotische Induration oder etwa eine Cirrhose cardiaque (Kaufmann, 22) handelt. Lediglich die Leberpunktion würde uns hierüber Auskunft geben.

b) Bilirubinwerte

Auf Grund der im Grossen und Ganzen normalen Werte unserer Versuchsergebnisse, auf die wir später eingehen werden, mussten wir, trotz des klinischen Befundes der Herzpatienten, auf das Erhaltensein der Leberfunktion schliessen. Um diese Vermutung bestätigt zu finden, wollen wir die Höhe des Bilirubinspiegels, den Refraktometerwert und die Elektrophorese mit unseren Ergebnissen vergleichen.

In dem Jahr, in dem wir unsere Transaminasebestimmungen ausführten, wurde an dieser Klinik von der Bilirubinbestimmung nach Hijmans van den Bergh auf die photometrische nach Jendrassik u. Cleghorn übergegangen. So ist in 23 Fällen die Hijmans v.d.Bergh'sche Methode (die Werte entsprechen mit einer Ausnahme dem indir. Bilirubin) und in 25 Fällen die von Jendrassik angewandt worden. Hierbei entsprechen die Werte dem ges. Bilirubin, das ja normalerweise nur das indirekt reagierende Bilirubin enthält. Bei unseren 50 Herzpatienten, von denen in 2 Fällen keine Untersuchungen vorliegen, ermittelten wir folgende Durchschnittswerte:

Nach Hijmans v.d.Bergh: 0,53 mg%

(Normalwerte: 0,2-0,6 mg%; erhöht, jedoch nicht pathologisch: 0,6-1,0 mg%)

Nach Jendrassik: 0,92 mg%

(Normalwerte: 0,2-1,0 mg%; erhöht, jedoch nicht pathologisch: 1,0-1,4 mg%)
aus Müller-Seifert (38)

Die Durchschnittswerte liegen also im Gesamten etwas höher als es der Norm

entspricht. Wir fanden jedoch nur in 3 Fällen Bilirubinwerte, die auf einen sichtbaren Ikterus leichten Grades schliessen lassen könnten. Betrachten wir parallel dazu die Transaminasespiegel im Serum, so liegen diese in den genannten Fällen absolut im Bereich der Norm. Wenger (23), der eine gute Korrelation zwischen dem Ergebnis der Biopsie und der Bilirubinvermehrung feststellte, bestätigt uns das Vorkommen eines leichten Ikterus bei kardialer Stauung. Allerdings sind nach seinen Beobachtungen die SGOT u. SGPT fast stets leicht erhöht, wenn das ges. Bilirubin mehr als 2,0 mg% n. Jendrassik beträgt. Auch Spellberg (21) berichtet von einer allgemeinen, aber geringen Hyperbilirubinämie in 26-85 % der Fälle, und Weissmann (9) fand bei 6 von 56 Patienten ein erhöhtes Bilirubin.

c) Refraktometerwerte

Das Gesamteiweiss wurde an unserer Klinik mit Hilfe des Refraktometers bestimmt. Von Wuhrmann u. Wunderly (27) wird als Normalwert 6,5-8,0 g% angegeben, mit einem Durchschnitt von 7,0-7,5 g%. Bei unseren 50 Patienten wurde nur in 49 Fällen der Refraktometerwert gemessen und ein Durchschnitt von 7,68 g% errechnet, also ein Wert, der etwas über dem Durchschnitt der Norm liegt. Dieser Befund kommt dadurch zustande, dass in 18 Fällen (= 36,7 %) der Gesamteiweisspiegel über 8,0 g% gefunden wurde. Nur bei einem Kranken betrug er 5,84 g%. Da nach Wuhrmann und Wunderly (27) die stärksten Hyperproteinämien gelegentlich bis zur Verdoppelung des Normalwertes reichen können, haben wir es also mit geringen Hyperproteinämien zu tun. Wenger (23) erhielt bei der Untersuchung von 100 Patienten mit kardialer Stauung ein erniedrigtes Gesamteiweiss und erklärte diese Eiweissverarmung des Blutes bei kardialer Stauung mit einer Störung der Resorption, der Synthese in der Leber und durch Eiweissverluste im Rahmen der Exsudation.

Da nach Wuhrmann u. Wunderly nur sehr erhebliche Ausschläge bewertet werden dürfen und die Gesamtwerte der Serumproteine beim Menschen schon unter normalen Umständen ziemlich starken Schwankungen unterworfen sind, dürfen wir unserer geringen Hyperproteinämie, die immer durch eine γ -Hyperglobulinämie bedingt ist, keine allzu grosse Bedeutung beimessen. Wie wir oben festgestellt hatten, war bei unserem Patientengut in 15 Fällen eine rheumatische Genese für das Auftreten des Klappenfehlers anzusehen. Es ist also durchaus möglich, dass bei der leichten Erhöhung des Gesamteiweisses die rheumatischen Rezidive eine Rolle spielen.

d) Elektrophorese

Eine grössere Beachtung dürfen wir dem Ausfall der Elektrophoresen schenken. Wuhrmann u. Wunderly (27) meinen, dass eine kardial bedingte Dysproteinämie als Störung einer Partialfunktion der Leber nicht obligatorisch bei allen Stauungszuständen aufzutreten pflegt. Eminrich (28) beobachtete bei chronischen Leberschäden in 95 % der Fälle eine mehr oder weniger ausgeprägte Hyper- γ -Globulinämie, in 2/3 der Fälle eine Verminderung des Albumins und in etwa 20 % eine Zunahme der β -Globuline.

Unsere Ergebnisse lassen sich folgendermassen übersichtlich darstellen; von den Herzkranken war

- bei 12 Pat. (24 %) die Elektrophorese normal
- " 13 Pat. (26 %) Albumin $\downarrow$, γ -Globulin $\uparrow$
- " 4 Pat. (8 %) Albumin $\downarrow$, α od. β -Globulin $\uparrow$
- " 4 Pat. (8 %) nur γ -Globulin $\uparrow$
- " 12 Pat. (24 %) keine Angaben
- " 5 Pat. (10 %) uncharakteristische Veränderungen.

Dabei ist auffallend, dass in den 4 Fällen, in denen die Leber über 4 Querfinger verbreitert tastbar war, in einem zwar keine Elpho-Befunde vorliegen, in den anderen aber die Albuminverminderung bzw. Hyper- γ -Globulinämie am ausgeprägtesten vorhanden sind. Parallel dazu weisen nur in einem Fall erhöhte Transaminasewerte ebenfalls auf einen Leberzellschaden hin. Der höchste Wert für die γ -Globuline betrug bei den genannten Dysproteinämien 31,5 rel. % und der niedrigste für die Albumine 41,0 rel. %. Wir haben es also nur in 3 Ausnahmefällen mit Patienten zu tun, bei denen man auf Grund des Elektrophoresediagramms eine ungünstige Prognose stellen muss.

3. DIE ERGEBNISSE DER TRANSAMINASEBESTIMMUNGEN

Die nun folgenden Abbildungen 7 und 8 sollen das Verhalten von SGOT und SGPT beim Gesunden im Vergleich zu unseren 50 Herzpatienten deutlich machen. Aus den Kurven ergibt sich, dass das Maximum der Transaminasewerte bei den Krankheits- und Normalfällen ungefähr zusammenfällt. Sehen wir von den 2 Werten, sowohl für die GPT wie die GOT, ab, die über 35 (GPT) bzw. 40 (GOT) Einheiten liegen, also im Bereich des Pathologischen, so erhalten wir selbst für die im Bereich der Norm liegenden Krankheitsfälle einen höheren Durchschnitt, als der Durchschnitt der Gesunden ergeben hatte.

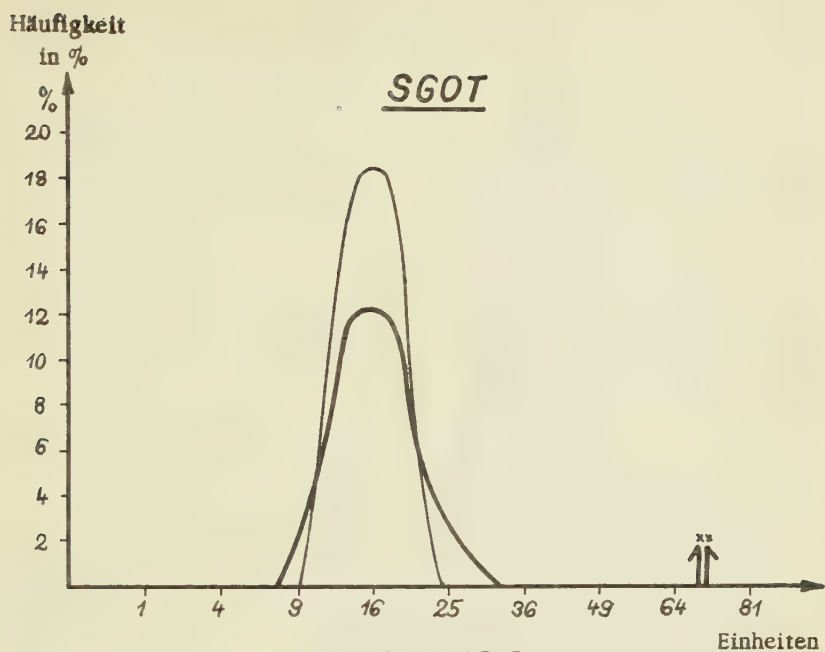


ABBILDUNG 7

Häufigkeitsverteilung der SGOT bei 16 Normalfällen (—) und 50 Patienten mit Herzklappenfehlern (---)

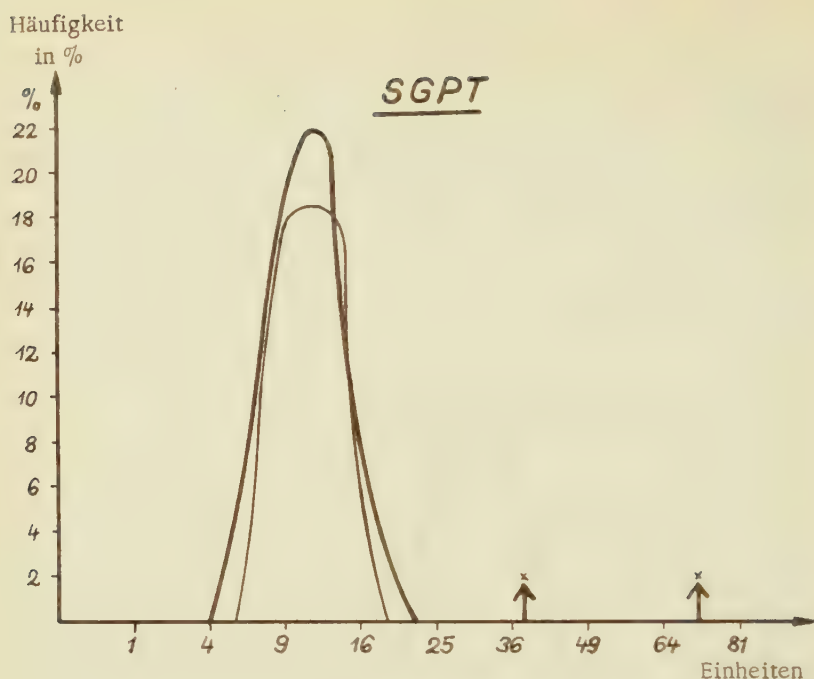


ABBILDUNG 8

Häufigkeitsverteilung der SGOT bei 16 Normalfällen (—) und 50 Patienten mit Herzklappenfehlern (---)

Die im Bereich des Pathologischen liegenden Werte sind mit einem Pfeil gekennzeichnet

Beträgt dieser Durchschnitt bei den Gesunden für die SGOT: 16,45 E., für die SGPT: 10,7 E., wie oben beschrieben wurde, so ist er bei den Patienten auf 17,6 E. (SGOT) bzw. 12,2 E. (SGPT) erhöht.

Unsere Ergebnisse, die im Wesentlichen keine Aussage über das Vorliegen eines Leberparenchymschadens machen, werden von den meisten Autoren bestätigt.

1. LAUDAHN (5)

bei kardialer Dekompensation

Zahl der Fälle	SGOT	SGPT	erhöht
25	22 $\pm$ 11	14 $\pm$ 5	0

2. RICHTERICH (4)

bei chron. Herzinsuffizienz

Zahl der Fälle	SGOT	SGPT	erhöht
11	normal	-	0

3. BENSTZ (24)

bei Herzinsuffizienz (Stauungsleber)

Zahl der Fälle	SGOT	SGPT	erhöht
8	28,9 $\pm$ 12,8	-	0

4. KUHN u. HOLDER (25) Mitralstenosen präoperativ

Zahl der Fälle	SGOT	SGPT	erhöht
4	normal	normal	0

Erst postoperativ, berichten Kuhn u. Holder, zeigten sich bei 4 von 8 Patienten Aktivitätszunahmen über das Normale hinaus. Auch Liebermann (26) meint, dass die Mehrzahl der Patienten mit mässigem bis schwerem Herzfehler keine erhöhte SGOT-Aktivität zeigt. Wie Nanninga (36) betont Liebermann, dass eine plötzliche passive Stauung der Leber, die bereits durch chronische Herzfehler geschädigt ist, also das Eintreten einer akuten Dekompensation, solche Schädigungen hervorrufen kann, dass es zu einem Anstieg der SGOT kommt. Bei unserem Patientengut fanden wir 14 mit den Zeichen schwererer Dekompensation wie Ascites (2 x), Leberschwellung (14 x), Ödemen (7 x), Nykturie (4 x), Orthopnoe (8 x), Stauungshusten oder Bronchitis (11 x) und Dyspnoe (14 x). Aber nur bei 2 von diesen Kranken (Pat. H. und Cz.) waren pathologische Transaminasewerte vorhanden. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis stehen die veränderten Elektrophorese- und Bilirubinwerte:

Pat.	GOT	GPT	Refr.	Bilir.	Album.	γ -Glob.	Lebervergr.
H.	68,0	70,0	7.60	0,97 ⁺	47,2 rel%	23,8 rel%	+
R.	37,5	37,6	7.60	0,73 ⁺	Keine Angaben		+
Cz.	71,0	31,7	6.90	0,97 ⁺	41,3 rel%	31,3 rel%	+++

Der Refraktometerwert der 3 Kranken mit pathologischen Transaminasewerten verhielt sich normal.

Eine zusammenfassende Übersicht von den untersuchten Patienten geben die

Tabelle I, II und III.

Bei den übrigen 10 Patienten, die nicht wegen eines Herzvitiums auf der Herzstation zur Aufnahme kamen, konnten wir keine pathologischen Transaminaserhöhungen feststellen. Die einzige Ausnahme machte ein Patient, bei dem durch eine in Heilung begriffene Hepatitis der Transaminaseanstieg bedingt war.

TABELLE I
Erworbene Herzvitien

Name	Diagnose	SGOT	SGPT	Leber	Refr.	Bilir.	Elpno Alb.	Glob.
1. R. ♂	Mitralstenose- + insuff. + Tricuspidalstenose	37,5	37,6	+	7,60	0,73 ⁺	Keine Angaben	
2. E. ♀	Restenosiery. d. Mitralis	19,5	9,5	++	8,75	0,26 ⁺	keine Angaben	
3. E. ♀	Mitralstenose	22,5	18,2	+	7,60	0,50 ⁺	Alb. -	γ +
4. N. ♀	Mitralinsuffizienz	30,0	21,0	---	5,84	0,29 ⁺	Normal	
5. H. ♀	Aortenstenose	11,3	5,8	(+)	7,60	0,45 ⁺	Alb. -	β +
6. K. ♀	Reststenose nach Mitralis- sprengung	12,7	5,3	(+)	8,75	0,85 ⁺	Keine Angaben	
7. B. ♀	Zust. n. Mitralissprengung	15,0	8,1	+++	7,60	0,30 ⁺	Alb. - β +	γ +
8. C. ♀	Zust. n. Mitralissprengung	71,0	31,7	+++	6,90	0,97 ⁺	Alb. -	γ +
9. F. ♀	Zust. n. Mitralissprengung	15,9	8,1	+	7,02	3,3 ⁺		γ +
10. J. ♀	Mitral- + Tricuspidalinsuff.	10,0	11,0	++	7,02	0,85 ⁺	Normal	
11. R. ♀	Aorteninsuff. b. Aortenlues	13,7	12,8	+	6,80	0,30 ⁺		γ -
12. M. ♀	Mitral- + Tricuspidalinsuff.	20,0	13,2	+++	-	-	Keine Angaben	
13. S. ♀	Zust. n. Mitralissprengung	19,5	10,6	(+)	7,02	0,26 ⁺	Alb. + α ₂ +	γ -
14. F. ♀	Zust. n. Mitralissprengung + Tricuspidalstenose	18,5	6,4	(+)	8,17	0,28 ⁺	α ₁ -	γ +
15. F. ♀	Reststenose nach Mitralissprengg.	11,7	9,5	(+)	7,60	0,36 ⁺	Alb. - β +	γ +
16. K. ♀	Mitralinsuffizienz	14,6	15,4	---	8,17	-		γ +
17. K. ♂	Mitralstenose	24,0	11,0	++	7,02	1,23	Normal	
18. J. ♀	Zust. n. Mitralissprengung	18,1	16,6	---	8,17	0,95		γ +
19. M. ♂	Mitralinsuffizienz	15,5	14,0	(+)	9,70	1,85	Alb. - β +	
20. S. ♀	Restenosiery. d. Mitralis	11,7	10,6	K. A.	8,17	0,90	α ₁ α ₂ -	γ +
21. W. ♂	Zust. n. Mitralissprengung	19,0	10,0	K. A.	7,55	0,62	Normal	
22. S. ♂	Restenosiery. d. Mitralis	19,2	18,2	++	8,75	1,04	Alb. -	γ +
23. M. ♀	Komb. Mitralvitium	25,0	6,4	++	9,70	1,85	Alb. - β +	γ +
24. B. ♀	Zust. n. Mitralissprengung	13,6	12,2	(+)	6,96	0,95	Normal	
25. E. ♀	Zust. n. Mitralissprengung	11,7	7,0	+	6,78	0,44 ⁺	Alb. -	γ +
26. Z. ♂	Mitralstenose	21,5	17,0	+	7,14	0,65	Keine Angaben	
27. H. ♀	Mitralstenose	11,0	7,5	(+)	8,17	0,28	Keine Angaben	
28. B. ♂	Aorteninsuffizienz	14,2	9,3	(+)	7,31	0,73	Keine Angaben	
29. S. ♀	Aortenstenose	18,5	10,7	(+)	8,17	0,30	Keine Angaben	
Durchschnitt:		19,3	12,9		7,71			

Leber: --- = Leber nicht palpabel
 (+) = Leber am Rpbg. tastbar
 + = Leber 1-2 Qufg. unter dem Rpbg.
 ++ = Leber 3-4 Qufg. unter dem Rpbg.
 +++ = Leber üb. 4 Qufg. unter dem Rpbg.
 K. A. = Keine Angaben

Bilir.: die mit + versehenen Werte sind nach der Methode von Hijmans v. d. Bergh bestimmt, alle übrigen nach der von Jendrassik u. Cleghorn.

TABELLE II
Angeborene Herzvitien

Name	Diagnose	SGOT	SGPT	Leber	Refr.	Bilir.	Elpho	
							Alb.	Glob.
1. L.	Vorhofseptumdefekt	22,5	14,5	(+)	7.02	0,63 ⁺	Alb. -	γ +
2. P.	Pulmonalstenose	16,6	11,5	(+)	7.02	0,34 ⁺	Alb. -	γ +
3. S.	Pulmonalstenose + ger. Vorhofseptumdefekt	13,7	8,1	(+)	7.02	0,37 ⁺	Keine Angaben	
4. S.	Ventrikelseptumdefekt	20,3	7,0	K. A.	6.47	0,32 ⁺	Alb. -	α ₁ α ₂ + β +
5. H.	Pulmonalstenose	9,3	7,0	(+)	7.02	0,62 ⁺	Alb. -	α ₂ + β +
6. H.	Ventrikelseptumdefekt	68,0	70,0	+	7.60	0,97 ⁺	Alb. -	γ +
7. M.	Pulmonalstenose	21,0	14,0	+++	7.15	1,26 ⁺	Alb. -	γ +
8. S.	Ventrikelseptumdefekt + Aorteninsuffizienz	20,0	15,0	+	8.11	1,75	Normal	
9. S.	Operierter Fallot	18,1	19,9	(+)	8.17	1,26	Normal	
10. S.	Vorhofseptumdefekt	14,0	11,0	(+)	7.89	0,52		
11. G.	Eisenmenger	15,5	11,0	---	7.02	0,37	Alb. -	β + γ +
12. B.	Ventrikelseptumdefekt	23,2	10,0	(+)	8.17	1,35	Alb. +	α ₁ α ₂ -
13. S.	Vorhofseptumdefekt	17,6	7,3	(+)	8.00	0,94	Normal	
14. H.	Operierter Fallot	14,5	11,5	(+)	8.69	2,00	Normal	
15. E.	Pulmonalstenose, operiert	29,5	19,2	(+)	8.81	1,02	Keine Angaben	
16. H.	Mitralstenose	12,1	7,8	++	8.69	0,37	Keine Angaben	
17. J.	Pulmonalstenose	23,2	23,5	(+)	7.14	0,60	Keine Angaben	
18. H.	Pulmonalstenose	16,6	15,0	(+)	7.60	0,43	Normal	
19. D.	Aortenisthmusstenose- + insuffizienz	15,0	13,7	---	7.60	0,32 ⁺	Alb. -	γ +
20. H.	Vorhofseptumdefekt	19,5	11,5	(+)	7.60	0,54	Normal	
21. H.	Aortenisthmusstenose	17,5	11,0	(+)	8.06	0,60	Normal	

TABELLE III
Internistische Erkrankungen

Name	Diagnose	SGOT	SGPT	Leber	Refr.	Bilir.	Elpho	
							Alb.	Glob.
1. R.	Hyperthyreose-toxikose	22,0	16,2	---	7.60	0,33 ⁺		γ +
2. G.	Hyperthyreose-toxikose	10,0	7,8	---	8.84	-		γ -
3. L.	Hyperthyreose-toxikose	14,0	9,2	+	7.60	0,50	Normal	
4. S.	Hyperthyreose-toxikose	14,5	13,2	K. A.	6.54	0,55 ⁺	Alb. -	γ +
5. S.	Claudicatio intermittens bei Arteriosklerose	18,1	17,0	K. A.	-	0,52	Keine Angaben	
6. K.	Essentielle Hypertonie	24,0	14,3	++	7.02	0,34	Keine Angaben	
7. G.	Dekompens. Hypertonie	28,7	9,5	++	7.60	1,05 ⁺	Alb. -	γ +
8. S.	Stenocard. Beschwerden	13,0	12,3	---	7.60	0,75	Alb. -	α ₂ + β +
9. K.	Pericarditis	17,2	23,5	+++	7.60	0,37 ⁺	Alb. -	α ₂ β + γ +
10. R.	Hepatitis, 4 Woche	97,5	138,6	+	-	9.80	Normal	

C. DISKUSSION

1. DER ANATOMISCH-PATHOLOGISCHE BEFUND BEI STAUUNGSLEBERN

Wroblewski, La Due et al. (23) erzeugten mit Tetrachlorkohlenstoff und Hepatitisviren künstlich Nekrosen an Tierlebern und bewiesen damit, dass der Transaminaseanstieg dem Ausmass der geschädigten Leberzellen entspricht. Danach müssten wir aus unseren Ergebnissen folgern, dass bei unserem Patientengut nur geringgradige Leberzellnekrosen vorgelegen haben. Zum besseren Verständnis unserer Resultate erscheint es uns daher notwendig, eine Vorstellung vom pathologisch-anatomischen Zustand der Stauungslebern zu gewinnen.

Im 1. Stadium, dem Stadium der Anschoppung, kommt es durch die venöse Stauung nur zu einer Erweiterung der Zentralvene und der in sie mündenden Kapillarabschnitte. Dieses Stadium ist nach Beckmann (31) durchaus reversibel.

Im Stadium der atrophischen Stauungsleber, das auf das erste folgt, dehnen sich die Stauungsstrassen zur Peripherie hin aus, und durch Druck, chronischen O₂-Mangel und Überdehnung der Trabekel kommt es zur Atrophie von Leberzellbalken. Diese geschrumpften Leberzellen können durch fibröses Gewebe, im Sinne der "zentrilobulären Atrophie" (Bang u. Iversen, 34) ersetzt werden. Im Gegensatz zu diesem typischen Bild der chron. Leberstauung kommt es nur dann zur zentrilobulären Leberzellnekrose (Bang, Iversen), wenn ein rapide sich entwickelnder oder ernsthaft protrahierter Herzfehler in Kombination mit peripheren Zirkulationsstörungen vorliegt.

Wenn zu der Vermehrung des Bindegewebes um Zentralvenen und Vena hepatica noch Bindegewebsbildung in den periportal Feldern tritt, haben wir dann das 3. Stadium oder das Bild der zyanotischen Induration. - Wir werden es vermutlich mit den beschriebenen ersten 3 Stadien bei unserem Patientengut zu tun haben, denn eine sog. Cirrhose cardiaque entwickelt sich nur ausgesprochen selten, und bei unseren Krankheitsfällen liegt nur in zweien ein Aszites vor.

2. URSACHEN FÜR DAS IM WESENTLICHEN NORMALE VERHALTEN DER TRANSAMINASEN

Nach Spellberg (21) kann es bis zur sichtbaren und merklichen Veränderung der Leber 3 Monate - 30 Jahre dauern. Beachten wir hierzu die Bemerkung von Bang, Madsen und Iversen (35), dass nämlich die Transaminase den Grad der

Leberzellnekrose "in einem ganz bestimmten Moment" widerspiegelt, zumal die Nekrosen erst bei "Episoden von Herzinsuffizienz" besonders ausgeprägt sind, so wird uns die geringe Zahl von pathologischen Werten unserer Ergebnisse verständlich.

Nanninga (36), Liebermann (26) und Weissmann (9) haben Patienten mit dekompensierten Herzfehlern über längere Zeit beobachtet und den Transaminaspiegel gemessen. Dabei kamen alle drei zu dem eindeutigen Ergebnis, dass sich die Werte in kurzer Zeit bei richtiger Therapie normalisieren. Unsere Patienten standen mehr oder weniger alle während ihres Klinikaufenthaltes unter Digitalisbehandlung oder waren schon Zuhause auf eine Herzmedikation angewiesen gewesen.

3. ERKLÄRUNG FÜR KRANKHEITSFÄLLE MIT ERHÖHTEM TRANSAMINASESPIEGEL

Nur in einem unserer Fälle weist sowohl der Transaminasewert wie Lebergrösse und Elektrophorese auf eine vermutlich akute Dekompensation, die mit einer zentro-lobulären Leberzellnekrose einhergehen mag, hin. Bei den anderen zwei Patienten mit erhöhter Transaminase ist kaum das Vorliegen frischer Nekrosen anzunehmen. Wir müssen folglich an andere Ursachen für die vermehrte Enzymaktivität denken. Laudahn (5) erwähnt als Ursache einer Hyperfermentie eine reine Steigerung der Aktivität infolge geänderter Milieuverhältnisse (pH-Optimum, vorhandene Hemmstoffe, etc.). Ausserdem schreibt er, dass neben einem Einstrom von Gewebsfermenten aus nekrotischen Zellen in das Blut der Verlust von Organfermenten durch energetisch bedingte Permeabilitätsstörungen der Zellwände eine Hauptrolle für das Anwachsen der Serumaktivität spielt. Auch Göggel (29) versucht, sich Fermentsteigerungen ohne das Vorliegen von Organnekrosen zu erklären. Er ist deshalb mit Warburg der Ansicht, dass schon bei Mangelbeatmung der Zelle (wie sie ja bei der venösen Stauung anzutreffen ist), die Enzyme freigesetzt werden. Denn bekanntlich können die Fermente nur mittels energieliefernder Prozesse intrazellulär gehalten werden. Wir nehmen in Übereinstimmung mit Schmidt (33) an, dass eine Störung der Permeabilität der Zelle durchaus reversibel sein kann und keineswegs immer eine Vermehrung von zelleigenen Enzymen im Serum dem Zelltod gleichzusetzen ist.

4. VERHALTEN DES QUOTIENTEN BEI CHRON. LEBERSCHADEN BZW. DAS VERHALTEN VON GOT/GPT ZUEINANDER

Das Verhältnis SGOT/SGPT ergab bei unseren Ergebnissen einen Quotienten von durchschnittlich 1,41. Dieser Wert entspricht u.a. den Resultaten von Horn u. Amelung (1), die behaupten, dass allgemein Werte über 1,0 für chronische Leberschäden und Werte unter 1,0 für das Vorliegen einer akuten Leberzellschädigung sprechen. Die der Fermentausschwemmung zugrunde liegenden Vorgänge scheinen nach ihrer Ansicht bei der Hepatitis und der Cirrhose, sowie auch der Stauungsleber verschieden zu sein; denn ausschliesslich für die akute Virushepatitis ist ein Quotient von unter 1,0 (durchschnittlich 0,64) pathognomonisch.

5. BEDEUTET DAS VERHALTEN VON SGOT U. SGPT BEI STAUUNGSLEBERN EINE DIAGNOSTISCHE HILFE?

Nach Franken (37) stellt die Bestimmung der SGPT bei akutem Ikterus eine wertvolle Hilfe zur Diagnostik dar, während sie bei chronischen Leberleiden fast immer im Stich lässt. Nach den Erfahrungen anderer Autoren gibt hier die SGOT-Bestimmung besser Auskunft über den Verlauf der Erkrankung als die SGPT, die häufig, auch bei schwerster Dekompensation normal ausfällt. Dass sich bei der Bestimmung der SGOT höhere Werte finden lassen und wir deshalb den Test dieser Transaminase als empfindlicher betrachten müssen, können wir nach unseren Ergebnissen nicht bestätigen. Auch Madsen, Band u. Iversen (35) sind wie Franken der Ansicht, dass der Transaminase-Test nicht viel Hilfe geleistet hat, zwischen den verschiedenen Arten von chronischen Leberleiden zu unterscheiden. Abschliessend müssen auch wir feststellen, dass wir das Verhalten der Transaminasen bei Herzvitiem mit mehr oder weniger ausgeprägter Stauungsleber als uncharakteristisch betrachten müssen.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Darstellung der chemischen Struktur und Wirkung sowie des Vorkommens der Transaminasen im menschlichen Organismus und ihrer Elimination wird auf die Entwicklung des cholorimetrischen Verfahrens, das hier durchgeführt wurde, eingegangen.

Die Krankheitsbilder der kongenitalen und erworbenen Herzvitien werden geschildert und ihre haemodynamische Rückwirkung auf die Leber besprochen. Es wurden die Untersuchungen bei 29 Patienten mit erworbenen Herzvitien, 21 Patienten mit angeborenen Herzvitien und 10 Patienten mit anderen internistischen Erkrankungen durchgeführt.

Dabei stellte sich heraus, dass das Verhalten der Transaminasen bei Herzvitien mit mehr oder weniger ausgeprägter Stauungsleber als uncharakteristisch bezeichnet werden muss.

LITERATUR

- 1) H.D.Horn u. Amelung, D.:
Dtsch.med.Wschr,17 (1957), 619
- 2) Molander, D.W., Wroblewski, F., La Due, I.S.:
J.Laborat.Clin.Med. S.Louis 46 (1955), 831
- 3) Friend, C., Wroblewski, F., La Due, I.S.:
J.Exper.Med.102 (1955), 699
- 4) Richterich, R.:
Enzymopathologie Verlag Springer: Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958
- 5) Laudahn, G.:
Klin.Wschr.37 (1959), 850
- 6) Wachtler, S.F., Donato, R.A.:
Dtsch.Arch.Klin.Med.204 (1957), 334
- 7) Abderhalden, R.:
Klinische Enzymologie (Thieme, Stuttgart 1958)
- 8) Hübl, F., Wewalka, F.:
Wien.Z.inn.Med.39 (1958), 424
- 9) Weissmann, Ch.:
Inaug.Diss.Zürich 1959
- 10) Reitman, S. u. Frankel, S.:
Am.J.Clin.Path.28 (1957), 65-63
- 11) Linde, S.: Scand.J.clin.Lab.Invest. Vol.10, 3 (1958), 303
- 12) Arbeitsanleitung zur Durchführung d. UV-Tests d. Fa.Boehringer für
SGOT u. SGPT
- 13) Daly, J. u. Jordan, A.:
Lancet I (1959), 256
- 14) Wroblewski, F., La Due, I.S.:
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 91 (1956), 569
- 15) Tonhazy, N.E., White, N.G., Umbreit, W.W.:
Arch.Biochem.28 (1950), 36

- 16) Neumayr, A. u. Pietschmann, H.:
Wien.Ztschr.inn.Med.5 (1959), 40
- 17) Hamperl, H.:Lehrbuch d.allgem.Pathologie u. patholog. Anatomie
(Verlag Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950) S.291
- 18) -
Lehrbuch d.allgem.Pathologie u. patholog. Anatomie
(Springer 1950) S.293
- 19) Henke, F., Lubarsch, O.:
Handbuch d.speziellen path. Anatomie u. Histologie, Bd.II,
1924 (Verlag Springer)
- 20) Arbeitsanleitung zur Durchführung d. Farb-Tests für SGOT u. SGPT d.
Fa.Boehringer Mannheim
- 21) Spellberg, M.A.:
Diseases of the Liver (Verlag Gruna a. Stratton New York
1954)
- 22) Kaufmann, E.:
Spezielle path.Anatomie Bd.II, 2.Teil (1958) Verlag Gruyter
Berlin
- 23) Wenger, R.: Dtsch.Med.Wschr.I (1963), 25
- 24) Benstz, W.: Therap.d.Monats 8 (1958), 126
- 25) Kuhn, E., Holder, E.:
Klin.Wschr,18 (1960), 935
- 26) Liebermann, J. et al.:
Ann.Int.Med.46 (1957), 485 u. 497
- 27) Wuhrmann, F., Wunderly, C.:
Die Bluteiweisskörper des Menschen (Verlag Benno Schwabe
Basel-Stuttgart 1957)
- 28) Emmrich, R.:Pathologie, Diagnostik u. Therapie d. Leberkrankheiten
(Symposion Freiburg 1957)
- 29) Göggel, K.H.:
Med.Klinik 53 (1958), 933
- 30) Meythaler, F. u. Haggemüller, W.:
Erkrankungen der Leber u. Gallenwege (Verlag Banaschewski
München 1957)

- 31) Beckmann, K.:
Krankheiten der Leber u. Gallenwege aus Handbuch d. Inn. Medizin 3. Bd., 2. Teil (Göttinger Verlag 1953)
- 32) Rainer, O.: Wien. Klin. Wschr. 71 (1959), 464
- 33) Schmidt, J. W.:
Medicine et Hygiene 16 (1958), 438
- 34) Bang, N. U., Iversen, K.:
Acta med. Scand. Vol. 64 5 (1959), 385
- 35) Madsen, S., Bang, N. U., Iversen, K.:
British Med. Journal I (1958), 543
- 36) Nanninga, H. St.:
Med. Diss. Utrecht 1957
- 37) Franken, F. H.:
Klin. Wschr. 24 (1957), 1205
- 38) Müller-Seifert:
Taschenbuch d. Med.-Klin. Diagnostik Verlag Springer 1947

LEBENS LAUF

Am 18.6.1936 wurde ich in Köln geboren, wo mein Vater als Chemiker Teilhaber einer Fabrik ist.

Während des Krieges war ich mit meinen vier Geschwistern im Bergischen Land und in Heidelberg evakuiert.

1942 wurde ich in die Volksschule aufgenommen.

1945 bestand ich die Aufnahmeprüfung für die katholisch-konfessionelle Irmgardis-Oberschule in Köln, von der ich nach sechs Jahren auf die Staatliche Hildegardis-Oberschule überwechselte. An dieser Schule legte ich 1955 die Reifeprüfung ab.

Nach dem Abitur verbrachte ich ein Jahr auf der Landfrauenschule Wöltingerode/Harz. Erst danach begann ich im Sommersemester 1956 mein Medizinstudium in Marburg. Das Physikum legte ich in Tübingen 1958 ab. Die klinischen Semester studierte ich in Köln, Wien und München, wo ich auch das Staatsexamen 1962 bestand.

Während der zweijährigen Medizinalassistentenzeit arbeitete ich an den Universitätskliniken in München.

